

# 抗ヒスタミン薬が自動車運転に与える影響に関する臨床的研究

著者	櫻田 幽美子
号	2199
発行年	2005
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22781">http://hdl.handle.net/10097/22781</a>

氏 名（本籍）	さくら 櫻	だ 田	ゆ 幽	み 美	こ 子
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）				
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 9 9 号				
学位授与年月日	平 成 17 年 3 月 25 日				
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当				
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻				
学 位 論 文 題 目	抗ヒスタミン薬が自動車運転に与える影響に関する臨床的研究				

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授 加 藤 正 人	教授 福 土	審	
	教授 山 室	誠		

## 論文内容要旨

花粉症などのアレルギー疾患の症状緩和にヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が多用されている。抗ヒスタミン薬には 1930 年代後半に登場した第一世代と 1980 年代に登場した第二世代が存在し、特に第一世代抗ヒスタミン薬のもつ口渴、鎮静作用、認知機能低下といった副作用は良く知られている。しかし一般的に手に入れやすい、店頭で販売されている総合感冒薬、花粉症などの抗アレルギー薬の成分は第一世代抗ヒスタミン薬であり、鎮静作用の少ない第二世代抗ヒスタミン薬は医師の処方箋がなければ手に入れられないという矛盾が存在する。

一方で、大量高速輸送が可能となった現代においては、鎮静作用を持つ抗ヒスタミン薬が飛行機、自動車事故など大惨事を引き起こす可能性が指摘されており、抗ヒスタミン薬が与える影響を研究することは社会医学的にも重要であると考えられる。

本研究論文では抗ヒスタミン薬が持つ鎮静作用が自動車運転にどのような影響を与えるかを、実車を用いた研究と、自動車運転シミュレーション中の脳神経活動で検討した。

最初に序章として本研究論文に関連する実験室環境下での抗ヒスタミン薬と認知機能の関係について紹介した。

第一章で、抗ヒスタミン薬が実際の運転にどのような影響を及ぼすのかを実車運転実験で明らかにした。健常成人男性 18 名に第一世代抗ヒスタミン薬の hydroxyzine, 第二世代抗ヒスタミン薬の fexofenadine, プラセボとして乳酸菌製剤を内服してもらい、内服前、内服 90 分後、240 分後に実験車両の運転と携帯電話を介した会話を行わせ、その際の主観的眠気、合図に反応してブレーキを踏むまでの時間を評価した。その結果 hydroxyzine 内服後の主観的眠気の変化はプラセボ、fexofenadine 内服後と比較し有意に強かった。また、hydroxyzine 内服後の携帯電話通話中のブレーキ反応時間はプラセボ、fexofenadine 内服後と比較し有意に延長した。Fexofenadine は主観的眠気の変化、ブレーキ反応時間ともにプラセボと有意差は認められなかった。以上より、鎮静性抗ヒスタミン薬が実際の自動車運転にも影響を与えることを実車実験でも示し、さらに近年一般的に使用されるようになった携帯電話通話が負荷される事により、その影響が強くなることが示された。

第二章では、運転操作中の脳神経活動を運転シミュレーションシステムと、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  を用いたポジトロン断層法 positron emission tomography (PET) で観察し、鎮静性抗ヒスタミン薬内服後にどのように変化するかを検討した。健常成人男性 14 名を対象に、第一世代抗ヒスタミン薬の d-chlorpheniramine とプラセボとして乳酸菌製剤を内服 120 分後に、自動車運転シミュレーションシステムを操作してもらいそのときの主観的眠気、運転パフォーマンス、脳神経活動を調べた。運転パフォーマンスは、運転中の画像をビデオテープに録画し、蛇行回数、衝突回数、

立ち往生回数，一定区間の通過距離の4項目を指標とした。その結果，主観的眠気の変化は，d-chlorpheniramine とプラセボの間に有意差は認められなかった。運転パフォーマンスは，d-chlorpheniramine 内服後に全ての項目で悪化する傾向を示したが，有意差を示したのは蛇行回数のみであった。運転操作中には左右一次運動野（Brodmann area 4：BA 4），左右運動前野（BA 6），左右頭頂葉連合野（BA 7），右頭頂葉（BA 40），右一次感覚野（BA 1-3），左右帯状回（BA 23/31, 24, 30），左右視覚野（BA 17-19），左右側頭回（BA 21/22），左右側頭葉（BA 37），小脳，中脳，視床，淡蒼球で有意に局所脳血流量増加が認められた。これらの活動部位をd-chlorpheniramine 内服後とプラセボ内服後の比較を行うと，d-chlorpheniramine 内服後には左頭頂葉連合野（BA 7），左下側頭葉（BA 37），右視覚野（BA 19），小脳半球で脳神経活動が低下し，小脳虫部で活動が亢進した。D-chlorpheniramine 内服後に活動が低下した領域は，視覚情報の形態視経路と空間視経路とほぼ一致し，運転パフォーマンスの低下は，視覚情報処理能力の低下と関連があることが示唆された。

本研究論文では実際の運転，運転シミュレーションソフトと脳機能画像を用いた研究で，鎮静作用を持つ抗ヒスタミン薬が日常生活に深くかかわる自動車運転に影響を与えることを明らかにした。また，鎮静作用が非常に弱い第二世代抗ヒスタミン薬は，実際の運転でも影響を及ぼさないことが示された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

花粉症などのアレルギー疾患の症状緩和にヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が汎用されている。抗ヒスタミン薬には 1930 年代後半に登場した第一世代と 1980 年代に開発された第二世代があり、特に第一世代抗ヒスタミン薬のもつ鎮静性副作用が知られている。店頭で容易に入手できる花粉症などの抗アレルギー薬の成分は第一世代抗ヒスタミン薬であり、鎮静作用の少ない第二世代抗ヒスタミン薬は医師の処方が必要とするという矛盾がある。

本研究は、抗ヒスタミン薬が持つ鎮静作用が自動車運転にどのような影響を与えるかを、実車を用いた実験と自動車運転シミュレーション中の脳神経活動を評価することにより検討した。

健康成人 18 名に第一世代抗ヒスタミン薬 hydroxyzine, 第二世代抗ヒスタミン薬 fexofenadine, プラセボとして乳酸菌製剤を内服させ、内服前、内服 90 分後、240 分後に実験車両の運転と携帯電話を介した会話を行わせ、合図に反応してブレーキを踏むまでの時間（ブレーキ反応時間）を測定した。その結果、hydroxyzine 内服後の携帯電話通話中のブレーキ反応時間はプラセボ、fexofenadine 内服後と比較し有意に延長した。Fexofenadine ではブレーキ反応時間はプラセボとの間に有意差は認められなかった。鎮静性抗ヒスタミン薬の服用が実際の自動車運転にも影響を与えることを実車実験で示し、さらに近年、一般的に使用されている携帯電話通話の負荷が、その影響をさらに増強することが判明した。

つぎに、運転操作中の脳神経活動を運転シミュレーション装置と、ポジトロン断層法 positron emission tomography (PET) で観察し、鎮静性抗ヒスタミン薬の内服後の変化を検討した。その結果、鎮静性抗ヒスタミン薬 d-chlorpheniramine 内服後には左頭頂葉 (BA 7)、左下側側頭葉 (BA 37)、右視覚野 (BA 19)、小脳半球で脳神経活動が低下した。D-chlorpheniramine 内服後に活動が低下した領域は、視覚情報の形態視経路と空間視経路とほぼ一致し、運転能力の低下は、視覚情報処理能力の低下と関連することが示唆された。

本研究では実際の運転、運転シミュレーションと脳機能画像を用いた実験法により、鎮静作用を持つ抗ヒスタミン薬が日常生活に深く関わる自動車運転に影響を与えることを明らかにした点に意義がある。鎮静性薬物や携帯電話通話による交通事故の予防に連なる研究であり、優れて学位に値する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。